

⑨ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
 昭56-53658

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 233/88  
 A 61 K 31/415

識別記号  
 ABU

序内整理番号  
 7242-4C

④ 公開 昭和56年(1981)5月13日  
 発明の数 1  
 審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑥ 利尿作用および降圧作用を有する医薬組成物  
 ⑦ 特願 昭54-130245  
 ⑧ 出願 昭54(1979)10月9日  
 ⑨ 発明者 大西治夫  
     船橋市東船橋6-4-14  
 ⑩ 発明者 小雀浩司  
     横浜市中区本牧町4-1002-10

⑪ 発明者 鈴木泰雄  
     川口市大字差間234-29  
 ⑫ 発明者 持田英  
     東京都豊島区駒込2-5-4  
 ⑬ 出願人 持田製薬株式会社  
     東京都新宿区四谷1丁目7番地  
 ⑭ 代理人 弁理士 専優美 外1名

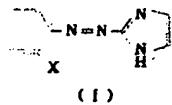
明細書

1.発明の名称

利尿作用および降圧作用を有する医薬組成物

2.特許請求の範囲

一般式(1)：



(式中、Xはハロゲン原子を意味する。)

で表わされる2-[(2-ハロフェニル)アゾ]-1H-イミダゾールまたはその塩を主成分とする利尿作用および降圧作用を有する医薬組成物。

3.発明の詳細な説明

本発明は利尿作用および降圧作用を有する医薬組成物、さらに詳しくは一般式(1)：



(式中、Xはハロゲン原子を意味する。)

01

で表わされる2-[(2-ハロフェニル)アゾ]-1H-イミダゾールまたはその塩を主成分とする利尿作用および降圧作用を有する医薬組成物に関する。

従来より、高血圧症の治療には神経遮断作用または血管拡張作用などを有する降圧剤および電解質、とくに塩の排泄ならびに水分排泄作用を有する利尿剤が使用されてきた。これらの医薬を高血圧症の治療に併用するとより有効である点に本発明者は着目し、利尿作用および降圧作用を併有する医薬が、高血圧の治療に用いてより有用であると考え、多年にわたり研究を続けてきた。その結果、2-[(2-ハロフェニル)アゾ]-1H-イミダゾールが利尿作用および降圧作用を併有することを見出し、本発明を完成した。

本発明の主成分である2-[(2-ハロフェニル)アゾ]-1H-イミダゾールは既知化合物であり、一般に次のような工程で製造することができる。すなわち、0-ハロアニリンを希塩酸中で低温下に亜硝酸ナトリウムと反応させ、ジアゾニウム塩

02

第1表 物理化学的性質

略称	化合物名	X	融点	性 質
化合物 I	2-((2-ハロフ ュニル)アゾ)-1H-イミダゾール	P	200 ~ 201°C	黄色柱状結晶。 クロロホルム、メタノール、 アセトンに溶けやすく、水、 ヘキサンに溶けにくい。
化合物 II	2-((2-グロ フェニル)アゾ)-1H-イミダゾール	Cl	205 ~ 206°C	橙黄色柱状結晶。 クロロホルム、メタノール、 アセトンに溶けやすく、水、 ヘキサンに溶けにくい。
化合物 III	2-((2-ブロモ フェニル)アゾ)-1H-イミダゾ ール	Br	213 ~ 215°C	橙黄色柱状結晶。 クロロホルム、メタノール、 アセトンに溶けやすく、水、 ヘキサンに溶けにくい。
化合物 IV	2-((2-ヨード フェニル)アゾ)-1H-イミダゾ ール	I	210 ~ 212°C	橙黄色柱状結晶。 クロロホルム、メタノール、 アセトンに溶けやすく、水、 ヘキサンに溶けにくい。

をつくる。これにイミダゾールおよび無水炭酸ナトリウムを加えて反応させて製造することができる。このようにして製造された2-((2-ハロフェニル)アゾ)-1H-イミダゾールの物理化学的性状を第1表に示す。また、2-((2-ハロフェニル)アゾ)-1H-イミダゾールは、處理学上許容される塩の形にすることができる。その塩の形としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸のような無機酸または酢酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸のような有機酸との錯合をあげることができ、一般に次のようにして製造することができる。即ち、本化合物をメタノール等の溶媒に溶解し、無機酸または有機酸と反応させて製造することができる。

以下、本発明の主成分である2-((2-ハロフェニル)アゾ)-1H-イミダゾールの有効性、毒性、用法および用量について説明する。

#### 実験例 1 ラットにおける利尿作用

体重200g前後のウイスター系雄ラットを一頭絶食し、1群5匹として被検化合物および生葉

食塩水2.5ml/kgを経口投与し、5時間までの利尿作用を測定した。結果を第2表に示す。

第2表 ラットにおける利尿作用

被検化合物	用 量 mg/kg	利尿作用 (%)
溶 媒	1.00	
	5	14.2
化 合 物 I	1.0	25.0
	2.0	29.6
	5	15.0
化 合 物 II	1.0	22.1
	2.0	32.9
	1.0	17.5
化 合 物 III	2.0	24.4
	2.0	15.0
化 合 物 IV	5.0	18.8
	5	12.9
フロセミド	1.0	19.2
	2.0	32.1

化合物I～IVに明らかな利尿作用が認められた。

#### 実験例 2 自然発生高血圧ラット(SHR)における降圧作用

体重250g～500g、血圧170～190mmHgのSHR雄を1群5匹として用いた。被検

化合物を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、経口投与前および投与後の血圧をプレナスモグラフを用いた尾静脈法で測定した。結果を第1図に示した。

化合物I～IVに降圧作用が認められた。

#### 実験例 3 急性毒性

体重25g前後のddY系雄マウスを1群10匹として使用した。被検化合物を5%アラビアゴム水溶液に懸濁して経口または腹腔内に投与した。LD<sub>50</sub>値を投与後7日間の死亡数から、それぞれクィルコクソン・リッテフィールド法により計算した。結果を第3表に示す。

第3表 急性毒性

被検化合物	LD <sub>50</sub> mg/kg	
	経口投与	腹腔内注射
化合物 I	420	425
化合物 II	755	715
化合物 III	>1500	>1000
化合物 IV	>1500	>1000

以上の実験例から明かのように、化合物Ⅰ～Ⅳは、いずれも著明な利尿作用および降圧作用を併有している。これらの作用を発現する本化合物の用量は、急性毒性の結果から充分安全な用量である。従って、臨床用高血圧の治療薬として本化合物は初めて有用である。

本発明の化合物Ⅰ～Ⅳは通常経口または皮膚内に投与されるが、注射剤として用いることもできる。成人の治療量は1日当たり、化合物ⅠおよびⅡでは10～1000mg、化合物Ⅲでは15～1500mg、また化合物Ⅳでは50～2500mgであるが、症状あるいは用法に応じて適宜増減することができる。

経口投与用剤としてはカプセル剤、錠剤、散剤または経口投与用液体製剤、直腸内投与用剤としては坐剤。注射用剤としては、例えば用時において注射用蒸留水に溶解して使用する凍結乾燥注射剤とするのが好ましい。

200mgの錠剤とする。

#### 実施例5 10%散剤

化合物Ⅳ	100g
乳糖	890g
ステアリン酸マグネシウム	10g
	1000g

上記成分をそれぞれ秤量し、均一に混合して10%散剤とする。

#### 実施例6

化合物Ⅲの塩酸塩2gを注射用蒸留水1000mlに溶解し、メンブランフィルターを用いて濾過的に行通し、10mlずつガラス容器に充てんし、凍結乾燥する。これを密栓し、凍結乾燥粉末剤とする。

#### 4図面の簡単な説明

第1図は実験例2の結果を示すグラフである。

出願人 時田製薬株式会社  
代理人 弁理士 勝 優美(ほか1名)

#### 特開昭56-53658(3)

##### 実施例1 カプセル剤

化合物Ⅰ	500g
乳糖	465g
ステアリン酸マグネシウム	15g
	1000g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、他2のハードゼラチンカプセルに200mgずつ充てんし、カプセル剤とする。

##### 実施例2 散剤

化合物Ⅰ	500g
乳糖	520g
ボテト酸粉	150g
ポリビニールアルコール	15g
ステアリン酸マグネシウム	15g
	1000g

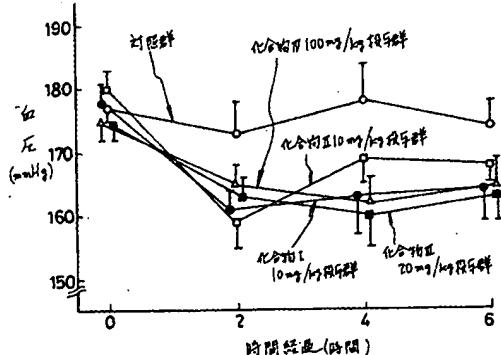
上記成分をそれぞれ秤量する。化合物Ⅰ、乳糖およびボテト酸粉を均一に混合し、ポリビニールアルコール水溶液を加えて湿式顆粒造粒法により顆粒を調整する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムと混合したのち圧縮打綴して重量

①

②

#### 第1図

##### LHRに於ける降圧作用



③

[First Hit](#)    [Previous Doc](#)    [Next Doc](#)    [Go to Doc#](#)[End of Result Set](#)

L1: Entry 1 of 1

File: JPAB

May 13, 1981

PUB-N0: JP356053658A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 56053658 A

TITLE: PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING DIURETIC AND HYPOTENSIVE ACTIVITY

PUBN-DATE: May 13, 1981

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

ONISHI, HARUO

KOJIYAKU, KOJI

SUZUKI, YASUO

MOCHIDA, SUGURU

INT-CL (IPC): C07D 233/88; A61K 31/415

## ABSTRACT:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical composition having diuretic and hypotensive activity, useful as a remedy for hypertension, and composed mainly of 2-[(2-halophenyl)azo]-1H-imidazole or its salt.

CONSTITUTION: A pharmaceutical composition having diuretic and hypotensive action, and composed mainly of 2-[(2-halophenyl)azo]-1H-imidazole of formula (X is halogen) or its salt. The dose of the compound is much lower than the amount to cause acute intoxication. The compound is prepared, e.g. by reacting imidazole and anhydrous sodium carbonate with a diazonium salt obtained by the reaction of o-haloaniline with sodium nitrite in dilute hydrochloric acid at a low temperature.

COPYRIGHT: (C)1981,JPO&amp;Japio

[Previous Doc](#)    [Next Doc](#)    [Go to Doc#](#)